

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-228186

(43) 公開日 平成6年(1994)8月16日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 H 19/06				
A 6 1 K 31/70	ADY	8314-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 4 F D (全 13 頁)

(21) 出願番号 特願平5-34495

(22) 出願日 平成5年(1993)1月29日

(71) 出願人 000006770

ヤマサ醤油株式会社

千葉県銚子市新生町2丁目10番地の1

(72) 発明者 松田 彰

北海道札幌市北区北24条西12-1-7-501

(72) 発明者 周東 智

北海道札幌市西区八軒4-2-16-14

(72) 発明者 馬場 昌範

福島県福島市田沢字桜台15-17

(72) 発明者 茂田 士郎

福島県福島市大森字久保内147-28

(72) 発明者 佐々木 琢磨

石川県金沢市泉野町4-12-5-401

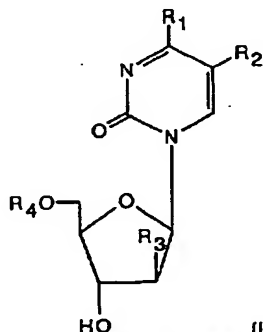
(54) 【発明の名称】 2'-デオキシ- (2' S) -アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体

(57) 【要約】

【構成】 一般式 [I]

【化1】

【効果】 一般式 [I] で表される化合物は、優れた抗ウイルス活性を有する。



(式中、R₁ はアミノ基または水酸基、R₂ はハロゲン原子、R₃ は低級アルキル基、R₄ は水素原子またはリン酸残基をそれぞれ示す。) で表される 2'-デオキシ- (2' S) -アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体、その塩およびそれらの製造法ならびにそれらを有効成分とする抗ウイルス剤に関する。

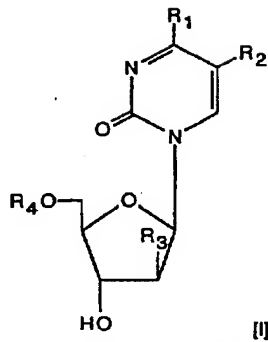
(2)

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式【I】

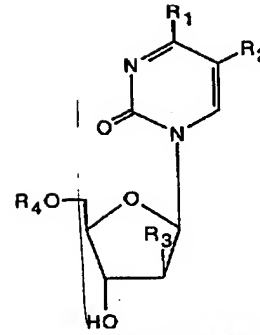
【化1】



(式中、R₁ はアミノ基または水酸基、R₂ はハロゲン原子、R₃ は低級アルキル基、R₄ は水素原子またはリン酸残基をそれぞれ示す。) で表される2'-デオキシ-(2'-S)-アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体またはその塩。

【請求項2】 下記の第1～4工程よりなる一般式【I】

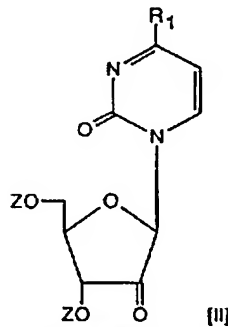
* 【化2】



(式中、R₁ はアミノ基または水酸基、R₂ はハロゲン原子、R₃ は低級アルキル基、R₄ は水素原子またはリン酸残基をそれぞれ示す。) で表される2'-デオキシ-(2'-S)-アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体の製造法。

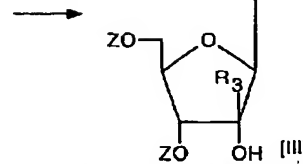
第1工程：下記一般式【I I】で表される化合物の糖部2'位をアルキル化剤によりアルキル化し、下記一般式

【I I I】で表される化合物を得る工程【化3】

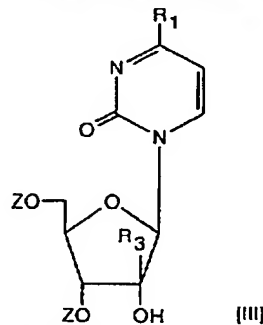


(式中、R₁ およびR₃ は前記と同意義であり、Zは保護基を示す。)

第2工程：下記一般式【I I I】で表される化合物の糖※

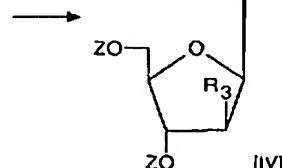


※部2'位の水酸基をアシル化した後、還元剤により還元し、下記一般式【I V】で表される化合物を得る工程【化4】



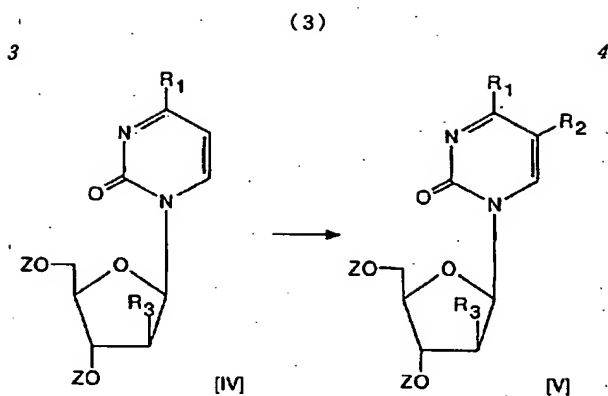
(式中、R₁、R₃およびZは前記と同意義。)

第3工程：下記一般式【I V】で表される化合物の塩基部5位をハロゲン化試薬によりハロゲン化し、下記一般



式【V】で表される化合物を得る工程

【化5】

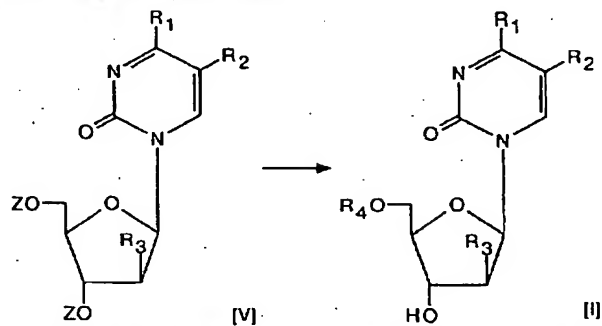


(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 およびZは前記と同意義。)

第4工程；下記一般式 [V] で表される化合物の塩基部4位を必要に応じてアミノ化を行なった後、糖部保護基を脱保護し、また所望によりさらに糖部5'位をリン酸*

*化することにより下記一般式 [I] で表される化合物を得る工程

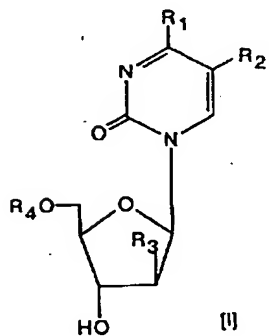
[化6]



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及びZは前記と同意義。)

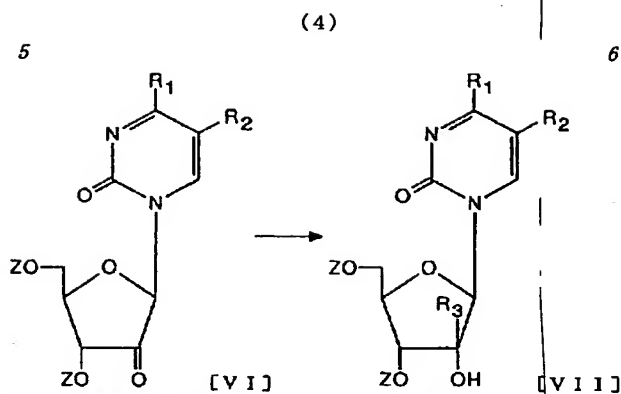
【請求項3】 下記の第1～3工程よりなる一般式 [I]

[化7]



(式中、 R_1 はアミノ基または水酸基、 R_2 はハロゲン原子、 R_3 は低級アルキル基、 R_4 は水素原子またはリン酸残基をそれぞれ示す。) で表わされる2'-デオキシ- (2' S) -アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体の製造法。

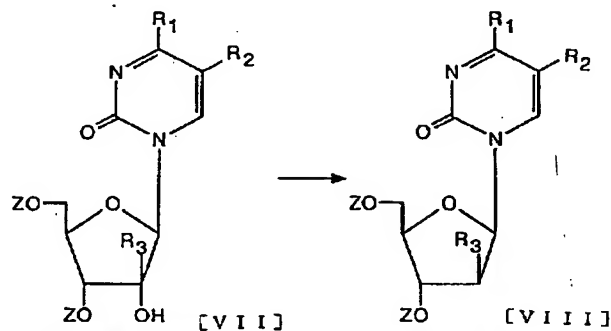
第1工程；下記一般式 [V I] で表される化合物の糖部2'位をアルキル化剤によりアルキル化し、下記一般式 [V I I] で表される化合物を得る工程 [化8]



(式中、 R_1 、 R_2 および R_3 は前記と同意義であり、 Z は保護基を示す。)

第2工程；下記一般式 [VII] で表される化合物の糖部2'位の水酸基をアシル化した後、還元剤により還元*

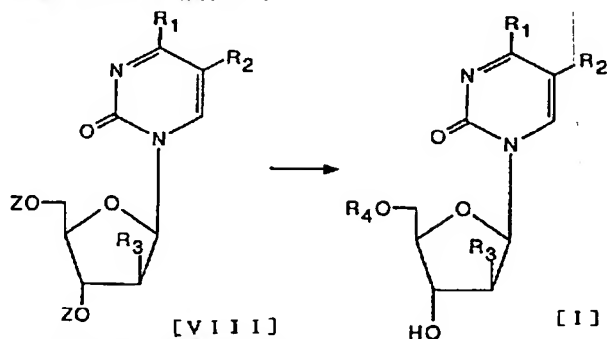
*し、下記一般式 [VIII] で表される化合物を得る工程
【化9】



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および Z は前記と同意義。)

第3工程；下記一般式 [VIII] で表される化合物の塩基部4位を必要に応じてアミノ化を行なった後、糖部保護基を脱保護し、また、所望によりさらに糖部5'位

をリン酸化することにより、下記一般式 [I] で表される化合物を得る工程
【化10】

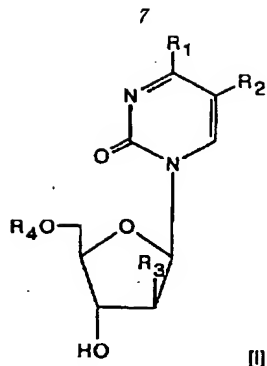


(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および Z は前記と同意義。)

【請求項4】 一般式 [I]
【化11】

(5)

特開平6-228186



[I]

(式中、R₁ はアミノ基または水酸基、R₂ はハロゲン原子、R₃ は低級アルキル基、R₄ は水素原子またはリン酸残基をそれぞれ示す。) で表される 2'-デオキシ-(2'-S)-アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体またはその塩を有効成分として含有してなる抗ウイルス剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、2'-デオキシ-(2'-S)-アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体、その製造法およびそれを有効成分として含有してなる抗ウイルス剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 近年、種々のウイルス感染症の病原ウイルスに関する研究が進むにつれ、その予防薬や治療剤の開発が注目を集めている。従来、化学療法における抗ウイルス剤としては、イドクスウリジン、シタラビン、ピタラビン、アシクロビル等が臨床に供されている(たとえば水島裕、宮本昭正共著、1992年版 今日の治療薬 解説と便覧、第71~77頁、1992年3月15日発行、南江堂参照)のをはじめ、各種の抗ウイルス活性ヌクレオシドの医薬としての開発が進められている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、上記薬剤は抗ウイルス活性スペクトル、低吸収性、難溶解性、易分解性、薬剤耐性ウイルス株の出現、種々の副作用などにより臨床面での利用が制限されるなどの問題があるものが多い。このため、新規な抗ウイルス剤の開発が強く要望されているのが現状である。最近、2'-デオキシ-2'-(S)-アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体が合成され、抗ウイルス剤として有用であることが報

8

告されているが(特開昭63-215694号公報)、報告された化合物の抗ウイルス活性はさほど優れたものでない。したがって、本発明はより優れた抗ウイルス作用を有する新規な化合物を提供することをその主たる目的とするものである。

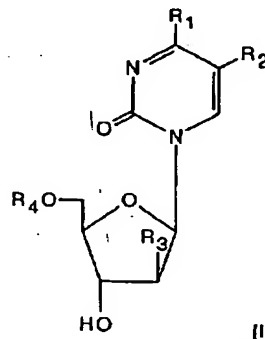
【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、抗ウイルス剤として有用な新規化合物を開発すべく研究を重ねた結果、下記一般式 [I] で表される 2'-デオキシ-(2'-S)-アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体が優れた抗ウイルス活性を有していることを見出した。本発明は、該知見に基づいて完成されたものである。

【0005】 すなわち、本発明は、下記一般式 [I] で表される 2'-デオキシ-(2'-S)-アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体またはその塩に関するものである。

【0006】

【化12】



[II]

20

30

40

【0007】 (式中、R₁ はアミノ基または水酸基、R₂ はハロゲン原子、R₃ は低級アルキル基、R₄ は水素原子またはリン酸残基をそれぞれ示す。)

【0008】 また、本発明は、下記の第1~4工程よりなる、上記一般式 [I] で表される 2'-デオキシ-(2'-S)-アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体の製造法(以下、第1製法と称する。)に関するものである。

第1工程; 下記一般式 [I I] で表わされる化合物の糖部 2' 位をアルキル化剤によりアルキル化し、下記一般式 [I I I] で表される化合物を得る工程。

【0009】

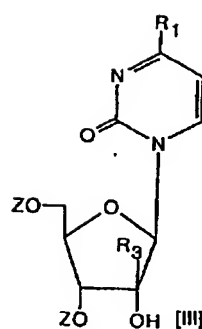
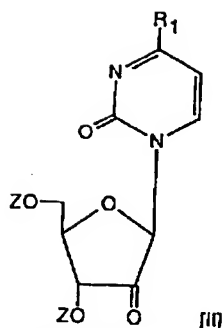
【化13】

(6)

特開平6-228186

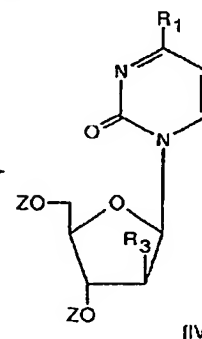
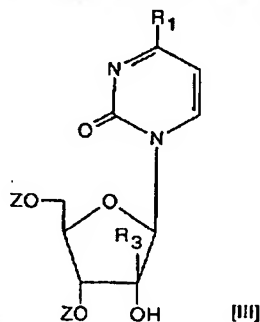
9

10



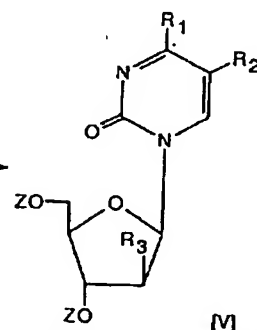
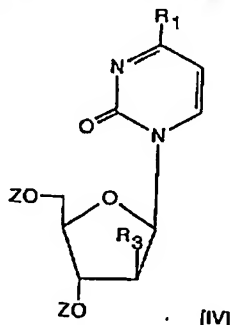
【0010】(式中、 R_1 および R_3 は前記と同意義であり、 Z は保護基を示す。)
第2工程；下記一般式【III】で表わされる化合物の糖部2'位の水酸基をアシル化した後、還元剤により還元*

*元し、下記一般式【IV】で表される化合物を得る工程。
【0011】
【化14】



【0012】(式中、 R_1 、 R_3 および Z は前記と同意義。)
第3工程；下記一般式【IV】で表される化合物の塩基部5位をハロゲン化試薬によりハロゲン化し、下記一般式

※式【V】で表される化合物を得る工程。
【0013】
【化15】



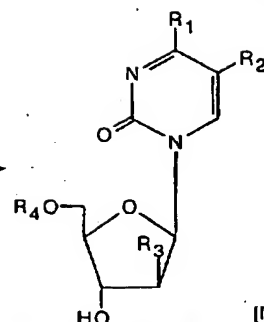
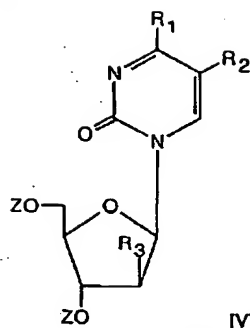
【0014】(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および Z は前記と同意義。)
第4工程；下記一般式【V】で表される化合物の塩基部4位を必要に応じてアミノ化を行なった後、糖部保護基を脱保護し、また所望によりさらに糖部5'位をリン酸

化することにより上記一般式【I】で表される化合物を得る工程。
【0015】
【化16】

(7)

11

12



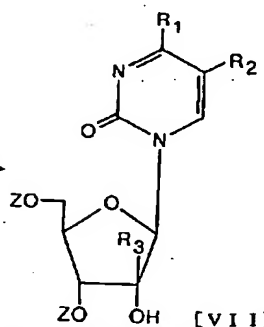
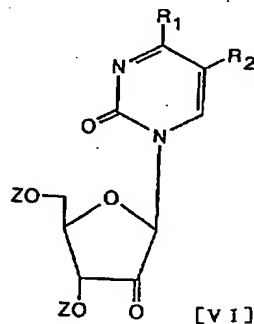
【0016】(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び Z は前記と同意義。) さらに、本発明は、下記の第1～3工程よりなる上記一般式 [I] で表わされる2'-デオキシ-(2'-S)-アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体の製造法(以下、第2製法と称する。)に関するものである。

* 第1工程；下記一般式 [VI] で表される化合物の糖部2'位をアルキル化剤によりアルキル化し、下記一般式 [VII] で表される化合物を得る工程。

【0017】

【化17】

*



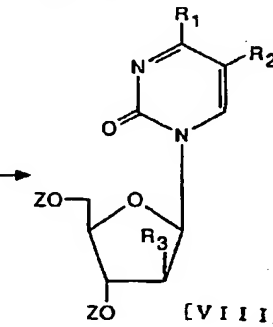
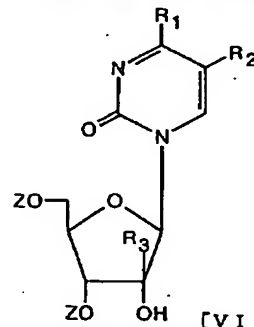
【0018】(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および Z は前記と同意義。)

第2工程；下記一般式 [VIII] で表される化合物の糖部2'位の水酸基をアシル化した後、還元剤により還元※

※し、下記一般式 [VIII] で表される化合物を得る工程。

【0019】

【化18】



【0020】(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および Z は前記と同意義。)

第3工程；下記一般式 [VIII] で表される化合物の塩基部4位を必要に応じてアミノ化を行なった後、糖部保護基を脱保護し、また、所望によりさらに糖部5'位

をリン酸化することにより、上記一般式 [I] で表される化合物を得る工程。

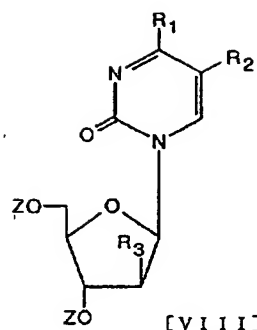
【0021】

【化19】

13

(8)

14



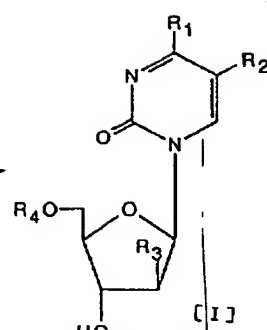
[VIII]

【0022】(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および Z は前記と同意義。) さらにまた、本発明は前記一般式 [I] で表される 2'-デオキシ- (2' S) -アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体またはその塩を有効成分として含有してなる抗ウイルス剤に関するものである。

【0023】以下、本発明について詳述する。本発明化合物である 2'-デオキシ- (2' S) -アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体は、前記一般式 [I] で表されるものであり、該一般式 [I] における R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は前記定義のとおりである。 R_2 で表わされるハロゲン原子としては、塩素、フッ素、臭素およびヨウ素を例示することができる。また、 R_3 で表わされる低級アルキル基とは、炭素数 1~6、好ましくは 1~3 のアルキル基であり、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、 t -ブチルなどが挙げられる。

【0024】本発明化合物を具体的に例示すれば、たとえば 2'-デオキシ- (2' S) -メチル-5-フルオロウリジン、2'-デオキシ- (2' S) -メチル-5-プロモウリジン、2'-デオキシ- (2' S) -メチル-5-クロロウリジン、2'-デオキシ- (2' S) -メチル-5-ヨードウリジン、2'-デオキシ- (2' S) -メチル-5-フルオロシチジン、2'-デオキシ- (2' S) -メチル-5-プロモシチジン、2'-デオキシ- (2' S) -メチル-5-クロロシチジン、2'-デオキシ- (2' S) -メチル-5-ヨードシチジン、2'-デオキシ- (2' S) -エチル-5-ヨードシチジン、2'-デオキシ- (2' S) -プロピル-5-ヨードシチジンなどのヌクレオシドおよびこれらのリン酸体を挙げることができる。このような本発明化合物の中でも、一般式 [I] 式中の R_2 がヨウ素である化合物群、特に 2'-デオキシ- (2' S) -メチル-5-ヨードシチジン、2'-デオキシ- (2' S) -メチル-5-ヨードウリジンが単純ヘルペスウイルス (HSV) などのヘルペスウイルス科に属するウイルスに対して強力な抗ウイルス活性を有している。

【0025】本発明化合物は塩の形態も含有するものであり、かかる塩としては、たとえば前記一般式 [I] の



[I]

R_4 が水素原子である場合には無機酸塩 (たとえば、塩酸塩、硫酸塩など)、有機酸塩 (酢酸塩、クエン酸塩など) などの酸付加塩、 R_4 がリン酸残基である場合にはナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩またはアンモニウム塩などの任意の塩の形態を例示することができ、特に薬学的に許容される塩の形態が好ましい。

【0026】本発明化合物は、前述した第1製法及び第2製法のいずれの方法によっても製造することができるが、一般式 [I] 中の R_2 がフッ素以外のハロゲン原子である場合には第1製法、 R_2 がフッ素原子である場合には第2製法により製造するのが好ましい。以下、それぞれの製法の各反応工程について詳細に説明する。

【0027】第1製法

(1) 第1工程

第1製法における原料化合物であるピリミジンヌクレオシド誘導体は一般式 [I I] で表されるものであり、その調製はすでに報告されている公知の方法 (特開昭63-230699号公報) に準じて行うことができる。該式中の Z は前記定義のとおりであり、 Z の保護基としては、通常のヌクレオシドの水酸基の保護基として使用されるものであればよく、たとえばアセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイルなどのアシル基、ベンジリデンなどのアルキリデン基、トリチルなどのアリールアルキル基、テトライソプロピルジシロキシル (TIPDS)、 t -ブチルジメチルシリルなどのシリル保護基が例示できる。

【0028】第1製法の第1工程は原料化合物の 2' 位をアルキル化剤によりアルキル化する反応工程である。本工程におけるアルキル化剤としては、一般式 R_3MgX (式中、 R_3 は前記と同意義、 X はハロゲンを示す。) で表れるグリニャール試薬が使用できる。前記式中、ハロゲンとしては、塩素、ヨウ素、臭素が挙げられ、特にヨウ素、臭素であるものがアルキル化剤として好適である。グリニャール試薬の具体例としては、目的とする一般式 [I] 化合物の R_3 によって異なるが、臭化メチルマグネシウム、ヨウ化メチルマグネシウム、臭化エチルマグネシウム、ヨウ化プロピルマグネシウムなどが用いられる。グリニャール試薬の使用量は一般式

【111】化合物1モルに対して1~10モル、好ましくは2~4モルである。反応は、エーテル、エチレングリコールジメチルエーテルまたはジオキサンなどの単独もしくは二種類以上を混合した不活性溶媒中、窒素あるいはアルゴンなどの不活性ガス雰囲気下で実施し、反応温度は冷却下、好ましくは-80~0℃である。

【0029】このようにして製造した一般式【111】化合物の単離は、通常のアクリノシドの分離精製手段を用いればよく、たとえばエーテルと水で分配後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン-酢酸エチルなどの有機溶媒で溶出し、常法により結晶化すればよい。なお、本工程のアルキル化反応においては目的とするリボフラノシル誘導体のほかにアラビノフラノシル誘導体も副生成するが、これらはシリカゲルカラムクロマトグラフィーなどで容易に分離することができる。

【0030】(2) 第2工程

第1製法の第2工程は、一般式【111】化合物の2'位の水酸基をアシル化した後、還元剤を用いて還元する反応工程である。2'位のアシル化反応は常法によって行えばよく、反応溶媒（たとえば、ピリジン、ピコリン、ジメチルアミノピリジン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、塩化メチレン、トリエチルアミンなどの単独または混合溶媒）中、一般式【111】化合物1モルに対してアシル化剤（たとえば、酢酸、プロピオン酸、酪酸、安息香酸、置換安息香酸、シュウ酸などの酸無水物もしくはそれらの酸塩化物など）3~10倍モルを反応温度0~50℃で反応させることにより実施できる。特に、好ましいアシル化剤としては、メチルオキザリクロリドを挙げることができる。

【0031】還元反応における還元剤としては、有機スズ水素化合物が好ましく、たとえば、水素化トリ-*n*-ブチルスズ、水素化トリフェニルスズなどが用いられる。還元剤の使用量は一般式【111】化合物1モルに対して1~5モルの範囲から適宜選択すればよい。還元反応は、トリエンなどの有機溶媒中、アソビスイソブチロニトリルまたはジ-*t*-ブチルペルオキシドなどのラジカル開始剤の存在下で還元剤を反応させて行い、反応温度は50~150℃が好ましい。このようにして合成される一般式【1V】化合物は、通常のアクリノシドの分離精製手段を用いて単離することができる。

【0032】(3) 第3工程

第1製法の第3工程は、一般式【1V】で表される化合物の塩基部5位をハロゲン化試薬によりハロゲン化する反応工程である。ハロゲン化反応は常法に従って行うことができる。たとえば、ハロゲン化剤としては、*N*-ハロゲノコハク酸イミド、分子状（単体）のハロゲンなどを使用することができる。反応は、ハロゲン化剤として*N*-ハロゲノコハク酸イミドを使用する場合、例えば一般式【1V】化合物を酢酸、ジメチルホルムアミドなど

の極性溶媒中、1~2当量の*N*-ハロゲノコハク酸イミドを用いて50~100℃で1~5時間処理することによって行うことができる。このようにして合成される一般式【V】化合物は、通常のアクリノシドの分離精製手段を用いて単離することができる。

【0033】(4) 第4工程

目的物としてR₁がアミノ基のものを得る場合には、一般式【1V】化合物をアミノ化反応に付した後、脱保護を行い、また、目的物としてR₁がヒドロキシル基のものを得る場合には、そのままの脱保護を行う。アミノ化反応は常法に従って行えばよく、たとえば、アセトニトリル中、2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホンクロライドおよび4-(ジメチルアミノ)ピリジン存在下、トリエチルアミンを加えて反応させた後、アンモニア水と反応させることにより行うことができる。反応温度はともに0~50℃である。脱保護は使用した保護基に応じた酸性加水分解、アルカリ性加水分解、フッ化テトラブチルアンモニウム処理、接触還元などの通常の処理を適宜選択して行なえばよい。また、一般式【1】中R₄がリン酸残基である化合物の製造を目的とする場合には、上述の脱保護終了後、オキシ塩化リン、テトラクロロピロリン酸などの通常のアクリノシドの5'位の選択的リン酸化に使用するリン酸化剤と反応させて常法により遊離酸型または塩型の目的化合物を得ることができる。

【0034】第2製法

第2製法の第1工程は前記の一般式【VI】で表される化合物の糖部2'位をアルキル化剤によりアルキル化する工程である。第2製法における原料化合物であるピリミジンヌクレオシドは一般式【VI】で表わされるものであり、その調製はすでに報告されている公知の方法（特開昭63-230699号公報）に準じて行うことができる。アルキル化および一般式【VI】で表される化合物の単離精製は、第1製法の第1工程に準じて実施することができる。第2製法の第2工程は、一般式【VI】で表される化合物の糖部2'位の水酸基をアシル化した後、還元剤により還元する工程である。アシル化、還元および一般式【VII】で表される化合物の単離精製は第1製法の第2工程に準じて実施することができる。第2製法の第3工程は一般式【VII】で表される化合物の塩基部4位を必要に応じてアミノ化を行った後、糖部保護基を脱保護し、また、所望によりさらに糖部5'位をリン酸化する工程である。アミノ化、脱保護、リン酸化および一般式【I】で表される化合物の単離精製は第1製法の第4工程に準じて行うことができる。

【0035】このようにして合成される一般式【I】化合物は、一般のアクリノシド、ヌクレオチドの単離精製に使用されている方法を適宜組み合わせることで分離精製することができる。たとえば、ヌクレオシド体（R₁が水素

原子)の場合には溶媒除去後、シリカゲルカラムクロマトで精製して、エタノール等の適当な溶媒から結晶化すればよく、必要に応じ塩型として得ることもできる。ヌクレオチド体(R₄がリン酸残基)の場合にはイオン交換樹脂などのイオン交換カラムクロマトグラフィー、活性炭などの吸着カラムクロマトグラフィーなどにより精製し、凍結乾燥または結晶化により遊離酸型を得ることができ、必要に応じて塩型として得ることもできる。

【0036】本発明化合物またはその塩は、単純ヘルペスウイルス(HSV)などのヘルペスウイルス科に属するウイルスに対して抗ウイルス活性を有し、これらを有効成分とする本発明薬剤はウイルス感染症の治療の場で用いることができる。本発明薬剤の有効成分である本発明化合物の投与量は、患者の重症度、薬物に対する忍容性などにより異なり、最終的には医師の判断により決定されるべきものであるが、通常成人1日当り0.01~10g、好ましくは0.1~5gであり、これを1回または分割して投与する。投与方法は投与ルートに適した任意の形態をとることができる。

【0037】本発明化合物の製剤化に際しては、通常使用される製剤用担体、賦形剤、その他の添加剤を含む組成物として使用するのが普通である。担体としては、乳糖、カオリン、ショ糖、結晶セルロース、コーンスターチ、タルク、寒天、ペクチン、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、レシチン、塩化ナトリウムなどの個体状担体、グリセリン、落花生油、ポリビニルピロリドン、オリーブ油、エタノール、ベンジルアルコール、プロピレングリコール、水などの液状担体を例示すること*

試験結果

*ができる。剤型としては任意の形態を採ることができ、たとえば個体状担体を使用する場合には錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル化剤、座剤、トローチ剤などを、液状担体を使用する場合にはシロップ剤、乳剤、軟ゼラチンカプセル剤、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、スプレー剤、注射剤などをそれぞれ例示することができる。

【0038】

【発明の効果】本発明薬剤の有効成分である一般式

【1】化合物の抗HSV作用についての試験方法および結果を以下に述べる。

(1) 試験方法 (J. Virol. Methods, 33, 61-71(1991) 参照)

10%牛胎児血清を含むPRMI1640培地中で、生育した対数増殖期のNC-37細胞を 5×10^4 個/mlに調整し、m. o. i. = 0.2でHSV-1を感染させた。この感染細胞液100 μ lを5倍段階に希釈した被検化合物を含む培地と96穴マイクロウエル中で混合し、37℃で培養した。培養4日後に生存細胞数をMTT法により測定し、NC-37細胞の細胞死を50%防ぐのに要する化合物濃度(EC₅₀)を求めた。またHSV-1を感染させずに上記と同様に培養し、NC-37細胞の50%が死滅する化合物濃度(CC₅₀)を求めた。

(2) 結果

結果を下記表1に示す。

【0039】

【表1】

被 験 化 合 物				EC ₅₀ (μ g/ml)	CC ₅₀ (μ g/ml)
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄		
NH ₂	F	CH ₃	H	>0.22	0.22 \pm 0.05
OH	Br	CH ₃	H	10.8 \pm 1.7	>100
NH ₂	I	CH ₃	H	4.8 \pm 1.9	>100
OH	I	CH ₃	H	0.14 \pm 0.05	>100

【0040】

に説明する。

【実施例】以下、実施例をあげて本発明について具体的 50 実施例1: 2'-デオキシ- (2'-S) -メチル-5-

ヨードウリジン [一般式 [I], $R_1=OH$, $R_2=I$, $R_3=CH_3$, $R_4=H$] の製造

1) (2'-S)-メチル-3', 5'-ジ- O -TIPDS-ウリジン [一般式 [III], $R_1=OH$, $R_2=CH_3$, $Z(3')-Z(5')=TIPDS$] の合成
1-(3, 5-ジ- O -TIPDS- β -D-エリスロペントフラン-2-ウロシル) ウラシル [一般式 [I], $R_1=OH$, $Z(3')-Z(5')=TIPDS$] 500mg をアルゴン気流下、エーテル20ml に溶解し、-18℃に冷却し、これに3M-臭化メチルマグネシウムのエーテル溶液を滴下し、3時間攪拌した。この反応液に1規定の塩化アンモニウム溶液を加え室温に戻し、エーテルと水を加え分配し、有機層を乾燥後、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトにより精製し、30%酢酸エチル- n -ヘキサンで溶出された部分を集め、濃縮し、目的物430mg (収率82%) を得た。

[0041] 2) 2'-デオキシ- (2'-S)-メチル-3', 5'-ジ- O -TIPDS-ウリジン [一般式 [IV], $R_1=OH$, $R_2=CH_3$, $Z(3')-Z(5')=TIPDS$] の合成

1) で得られた化合物764mg を塩化メチレン25ml に溶解し、これに4-(ジメチルアミノ) ピリジン244mg、メチルオキザリルクロライド0.4ml を加え、アルゴン気流下、室温で1.5時間攪拌した。水を加え反応を停止した後、塩化メチレンで抽出し、有機層を乾燥後、濃縮した。残渣をトルエン30ml に溶解し、これに水素化トリブチルスズ0.54ml、アソイソビスブチロニトリル50ml を加え、アルゴン気流下、1.5時間還流した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムにより精製し、8%酢酸エチル-クロロホルムにより溶出された部分を濃縮し、目的物128mg (収率34%) を得た。

[0042] 3) 2'-デオキシ- (2'-S)-メチル-5-ヨード-3', 5'-ジ- O -TIPDS-ウリジン [一般式 [V], $R_1=OH$, $R_2=I$, $R_3=CH_3$, $Z(3')-Z(5')=TIPDS$] の合成

2) で得られた化合物48mg とN-ヨードコハク酸イミド34mg を酢酸2ml に溶解し、80℃で1.5時間攪拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチル20ml で抽出し、有機層を乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトにより精製し、15%酢酸エチル- n -ヘキサンで溶出された部分を濃縮し、目的物41mg (収率68%) を得た。

[0043] 融点 192~193℃

EI-MS 567 (M^+ -43)

NMR ($CDCl_3$) δ : 8.19 (brs, 1H, 3-NH), 8.03 (s, 1H, 6-H), 6.18 (d, 1H, 1'-H, $J=7.3$ Hz), 4.17 (d, 1H, 3', 5'-H, $J=13.6$ Hz),

4.01 (dd, 1H, 5'-H, $J=13.6$ Hz, $J=2.9$ Hz), 4.01~3.94 (m, 1H, 3'-H), 3.76 (dd, 1H, 4'-H, $J=8.4$ Hz, $J=1.8$ Hz), 2.67~2.58 (m, 1H, 2'-H), 1.25~1.01 (m, 3H, 2'-CH₃, isopropyl)

[0044] 4) 2'-デオキシ- (2'-S)-メチル-5-ヨードウリジン [一般式 [I], $R_1=OH$, $R_2=I$, $R_3=CH_3$, $R_4=H$] の合成

3) で得られた化合物183mg をテトラヒドロフラン5ml に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液0.8ml を加え、室温で30分攪拌した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトにより精製し、8%エタノール-クロロホルムにより溶出された部分を濃縮し、目的物85mg (収率77%) を得た。

[0045] 元素分析値 $C_{10}H_{13}IN_2O_6$

計算値 C: 32.63%, H: 3.56%, N: 7.61%

実測値 C: 32.76%, H: 3.59%, N: 7.48%

融点 197~198℃

UV λ_{max} (MeOH) 286nm

EI-MS (m/e) 368 (M^+)

NMR ($DMSO-d_6$) δ : 8.67 (s, 1H, 6-H), 6.05 (d, 1H, 1'-H, $J=7.3$ Hz), 5.40~5.36 (m, 2H, 3'-OH, 5'-OH), 3.80~3.61 (m, 4H, 3', 4', 5', 5'-H), 2.48~2.35 (m, 1H, 2'-H), 0.83 (d, 3H, 2'-CH₃, $J=7.0$ Hz)

[0046] 実施例2: 2'-デオキシ- (2'-S)-メチル-5-ヨードシチジン [一般式 [I], $R_1=NH_2$, $R_2=I$, $R_3=CH_3$, $R_4=H$] の製造

実施例1の3) の工程で得た5-ヨード体244mg、2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホンクロライド242mgと4-(ジメチルアミノ) ピリジン108mg をアセトニトリル20ml に溶解し、トリエチルアミン0.11ml を加え、室温で30時間攪拌した。この溶液に28%アンモニア水15ml を加え室温で1.5時間攪拌した。溶媒を留去、残渣を少量のクロロホルムに溶解してシリカゲルカラムクロマトにより精製し、2%エタノール-クロロホルムにより溶出された部分を濃縮し、シチジン体136mg (収率56%) を得た。このシチジン体183mg をテトラヒドロフラン5ml に溶解して1Mテトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液0.8ml を加え、室温で30時間攪拌した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトにより精製し、12%エタノール-クロロホルムにより溶出された部分を濃縮し、目的物

7.6 mg (収率6.9%)を得た。

【0047】元素分析値 $C_{10}H_{14}IN_3O_4 \cdot 1/5 EtOH$ として

計算値 C: 33.19%, H: 4.07%, N: 11.16%

実測値 C: 33.28%, H: 4.09%, N: 11.16%

融点 170~171°C

UV λ_{max} (MeOH) 295 nm, λ_{max} (H⁺) 313 nm

NMR (DMSO- d_6) δ : 8.50 (s, 1H, 6-H), 7.77 (brs, 1H, NH), 6.58 (brs, 1H, NH), 6.07 (d, 1H, 1'-H, J=7.7 Hz), 5.32~5.27 (m, 2H, 3'-OH, 5'-OH), 3.73~3.37 (m, 4H, 3', 4', 5', 5'-H), 2.41~2.32 (m, 1H, 2'-H), 0.75 (d, 3H, 2'-CH₃, J=6.6 Hz)

【0048】実施例3: 2'-デオキシ-(2' S)-メチル-5-フルオロウリジン [一般式 [I], R₁=OH, R₂=F, R₃=CH₃, R₄=H] の製造
1') (2' S)-メチル-5-フルオロ-3', 5'-ジ- α -TIPDS-ウリジン [一般式 [VII], R₁=OH, R₂=F, R₃=CH₃, Z (3')-Z (5')=TIPDS] の合成

1-(3', 5'-ジ- α -TIPDS- β -D-エリスロペンタフラン-2-ウロシル)-5-フルオロウリシル (式 [VI], R₁=OH, R₂=F, Z (3')-Z (5')=TIPDS) 350 mg を実施例1と同様に臭化メチルマグネシウムと反応させ、同様に処理して標記化合物 296 mg (収率8.2%)を得た。

2) 2'-デオキシ-(2' S)-メチル-5-フルオロウリジン [一般式 [I], R₁=OH, R₂=F, R₃=CH₃, R₄=H] の合成

1) で得られた化合物 518 mg を実施例1と同様に順次、メチルオキサリルクロリド、水素化トリブチルスズ、アゾイソビスブチロニトリル、次いでテトラブチルアンモニウムフルオリドと反応させ、同様に処理して目的物 88 mg (収率3.4%)を得た。

【0049】元素分析値 $C_{10}H_{13}FN_2O_5 \cdot 1/5 H_2O$ として

計算値 C: 45.53%, H: 5.12%, N: 10.62%

実測値 C: 45.68%, H: 5.08%, N: 10.68%

融点 143~144°C

UV λ_{max} (MeOH) 270 nm

EI-MS (m/e) 260 (M⁺)

NMR (DMSO- d_6) δ : 11.84 (brs, 1H, 3-NH), 8.48 (dd, 1H, 6-H, J=

7.7 Hz, J=2.2 Hz), 6.05 (dd, 1H, 1'-H, J=1.6 Hz, J=7.7 Hz), 5.40~5.36 (m, 2H, 3'-OH, 5'-OH), 3.80~3.59 (m, 4H, 3', 4', 5', 5'-H), 2.48~2.38 (m, 1H, 2'-H), 0.85 (d, 3H, 2'-CH₃, J=7.14 Hz)

【0050】実施例4: 2'-デオキシ-(2' S)-メチル-5-ヨードウリジン 5'-リン酸 [一般式 [I], R₁=OH, R₂=I, R₃=CH₃, R₄=リン酸残基] の製造

2'-デオキシ-(2' S)-メチル-5-ヨードウリジン 3.70 g をトリメチルリン酸 60 ml へ加え氷冷し、これに1.83 g のオキシ塩化リンを滴下し、さらに1時間攪拌する。この反応液を8 g の炭酸水素ナトリウムを含む100 g の氷水中へ注加し、そのまま1時間攪拌し、これにエーテル100 ml 加えて分配する。水層を濃縮し、アニオン交換樹脂ダウエックス1 (ギ酸型) へ吸着させ、1モルのギ酸溶液で溶出し、目的物質を含む画分を集め濃縮し、凍結乾燥して、2'-デオキシ-(2' S)-メチル-5-ヨードウリジン-5'-リン酸を得る。

【0051】実施例5

実施例1~3に記載の方法適宜応用して、下記の化合物を合成した。

1) 2'-デオキシ-(2' S)-メチル-5-フルオロシチジン [一般式 [I], R₁=NH₂, R₂=F, R₃=CH₃, R₄=H]

元素分析値 $C_{10}H_{14}FN_3O_4$ として

計算値 C: 46.33%, H: 5.44%, N: 16.21%

実測値 C: 46.20%, H: 5.49%, N: 16.09%

融点 198~199°C

UV λ_{max} (MeOH) 284 nm, λ_{max} (H⁺) 284 nm

EI-MS (m/e) 259 (M⁺)

【0052】2) 2'-デオキシ-(2' S)-メチル-5-クロロウリジン [一般式 [I], R₁=OH, R₂=Cl, R₃=CH₃, R₄=H]

元素分析値 $C_{10}H_{13}ClN_2O_5$ として

計算値 C: 43.41%, H: 4.74%, N: 10.12%

実測値 C: 43.25%, H: 4.76%, N: 10.07%

融点 186~188°C

UV λ_{max} (MeOH) 278 nm

EI-MS (m/e) 275 (M⁺), 277 (M⁺)

【0053】3) 2'-デオキシ-(2' S)-メチル-5-クロロシチジン [一般式 [I], R₁=NH₂, R

(13)

特開平6-228186

23

24

 $R_1=Cl, R_2=CH_3, R_4=H]$ 元素分析値 $C_{10}H_{14}ClN_2O_4$ として

計算値 C: 43.57%, H: 5.12%, N: 15.24%

実測値 C: 43.71%, H: 5.22%, N: 15.05%

融点 204~205℃

UV λ_{max} (MeOH) 277nm, λ_{max} (H⁺) 300nmEI-MS (m/e) 274 (M⁺), 276 (M⁺)
[0054] 4) 2'-デオキシ-(2' S)-メチル-5-ブロモウリジン [一般式 [I], $R_1=OH, R_2=Br, R_3=CH_3, R_4=H]$ 元素分析値 $C_{10}H_{13}BrN_2O_5 \cdot 1/3 EtOH$ として

計算値 C: 38.07%, H: 4.49%, N: 8. *

実施例6:錠剤

2'-デオキシ-(2' S)-メチル-5-ヨードウリジン 10g

コーンスターチ 65g

カルボキシメチルセルロース 20g

ポリビニルピロリドン 3g

ステアリン酸カルシウム 2g

全 量

100g

常法により1錠100mgの錠剤を調製する。錠剤1錠中、2'-デオキシ-(2' S)-メチル-5-ヨード

*33%

実測値 C: 38.01%, H: 4.47%, N: 8.24%

融点 167~168℃

UV λ_{max} (MeOH) 277nm, λ_{max} (H⁺) 280nmEI-MS (m/e) 320 (M⁺), 322 (M⁺)
[0055] 5) 2'-デオキシ-(2' S)-メチル-5-プロモシチジン [一般式 [I], $R_1=NH_2, R_2=Br, R_3=CH_3, R_4=H]$

融点 184~185℃

UV λ_{max} (MeOH) 290nm, λ_{max} (H⁺) 305nmEI-MS (m/e) 319 (M⁺), 321 (M⁺)
[0056]

ウリジンを10mgを含有する。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (US-12)